
Nanotecnología

J. David Álvarez Villarraga*, Pablo Arbeláez Echeverri*, Juan Carlos Acevedo González**, Oscar Feo Lee***

Con el advenimiento de nuevas tecnologías y el acelerado avance de los procesos tecnológicos y científicos, se ha entrado a una nueva era de la historia considerada como la era nanotecnológica. El desafiado interés del ser humano por desarrollar elementos cada vez más efectivos, específicos, y menos deletéreos en las actividades de la vida diaria ha generado que surja este nuevo elemento tecnológico. Se propone que este nuevo tipo de tecnología permita al ser humano reconstruir y fabricar su mundo molécula por molécula, adecuar y entender los más ínfimos procesos de la infinita complejidad de los seres humanos y sus interacciones con su medio de manera mucho más clara.

Las nuevas escalas y los nuevos materiales permiten mayor flexibilidad, durabilidad, fuerza y una gran cantidad de ventajas físicas asociadas, que han facilitado un sinnúmero de investigaciones en el campo médico en diferentes áreas tales como el tratamiento de patologías diversas, incluyendo la detección de tumores, desarrollo de nuevos blancos terapéuticos, como elemento pronóstico y de monitoreo de diversas terapias entre muchas otras. En esta revisión pretendemos dar un enfoque global de este arrollador y envolvente tema de la nanotecnología, iniciando por explicar en qué consiste y cómo funciona este nuevo concepto; en una segunda parte se consideran sus potenciales aplicaciones en el campo de las

neurociencias y se valora el impacto de estas nuevas tecnologías en las mismas.

1. ¿Qué es la nanotecnología?

Una definición formal de nanotecnología fue proporcionada en 1999 y reportada por la Agencia de trabajo en nanociencia, ingeniería y tecnología en donde la definieron como: "nanotecnología concierne a los materiales y sistemas cuyas estructuras y componentes exhiben nuevas propiedades físicas, químicas y propiedades biológicas, producto de su tamaño a nanoescala"¹. El significado de NANO corresponde a una dimensión que equivale a 10 elevado a la -9 metros, lo que es equivalente a decir que un milímetro contiene 1.000.000 de nanómetros; pero este concepto es sólo un punto en la escala de medidas, por lo cual Charles Markus, de la Universidad de Harvard, definió unos rangos en tamaño que comprenden desde 1 a 100 nm, que postuló con el nombre de la mesoescala nanotecnológica, en donde los elementos y componentes que fluctuaran dentro de este rango serían conocidos como elementos nanotecnológicos.

Para comprender la magnitud de este concepto basta con conocer que el tamaño de un pelo es de aproximadamente 150.000 nm y que esta es una de las estructuras de menor tamaño que el ojo humano es capaz de percibir (Figura 1).

Cuando se manipula la materia en el rango de la mesoescala ella demuestra fenómenos y propiedades físicas totalmente nuevos y asombrosos que en las escalas convencionales serían inimaginables; a esta escala la rigen las leyes físicas y mecánicas cuánticas, que en términos generales podrían terminar rigiendo las leyes físicas y mecánicas de la materia a macroescala; es decir este tipo de tecnología permite conocer el intrincado mundo molecular y emitir nuevos conceptos y leyes aún no descritas, que podrían

* Interno de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario de San Ignacio.

** Neurocirujano Especialista en Neurocirugía Funcional, Manejo de Dolor y Espasticidad. Jefe de la Unidad de Neurocirugía Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Miembro Consultor Departamento de Cirugía Fundación Santa Fe de Bogotá, Miembro Clínica del Dolor Instituto de rehabilitación y Electrodiagnóstico. Bogotá-Colombia.

*** Neurocirujano Unidad de Neurocirugía Hospital Universitario de San Ignacio, Profesor facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

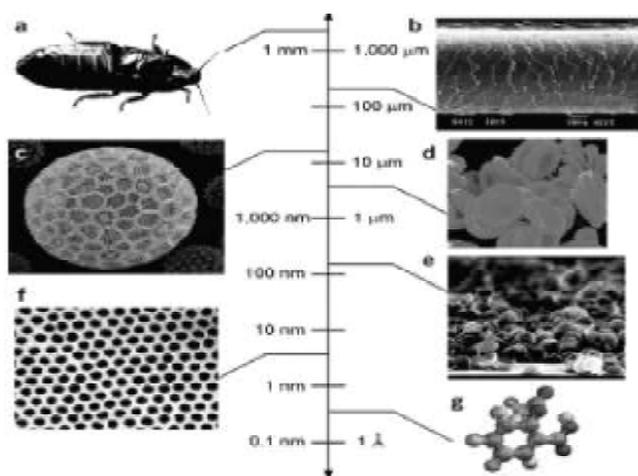


Figura 1. Tamaño relativo de objetos pequeños: (A) Cucaracha. (B) Pelo humano. (C) Grano de polen. (D) Eritrocitos. (E) Agregado de paladio. (F) Nanocrystal de cobalto. (G) Molécula de aspirina².

modificar la realidad y la percepción de la materia existente actualmente.

1.1. ¿Nanotecnología: concepto nuevo?

Los diferentes profesionales en distintas áreas y en especial en el campo médico tienen un gran desconocimiento acerca de este concepto, desconocen la antigüedad del mismo y sus potenciales aplicaciones. Es objeto de esta revisión dar a conocer y entender este concepto de manera fácil y concisa.

La nanotecnología no es un concepto nuevo, de hecho el primer hombre en hablar y proponer este concepto fue el premio Nóbel Richard Feynman quien, en diciembre 29 de 1959, habló por primera vez de la creación de estructuras tan pequeñas que permitiesen reconstruir la materia desde su inicio mismo, promoviendo así un movimiento revolucionario que muchos otros siguieron investigando de manera acelerada; es así como en 1968 Alfred Y. Cho and John Arthur en los laboratorios Bell inventan una técnica molecular conocida como epitaxia que permitía depositar en una superficie una capa fina de átomos. En 1981, Binnig y Rohrer desarrollan una técnica de escaneo microscópico que permitiese ver la imagen individual de átomos. En 1985, Robert F. Curl Jr., Harold W. Kroto y Richard E. Smalley crean una estructura conocida como las "buckyballs" que eran estructuras de solamente un nanómetro de diámetro en forma de balón de fútbol. En 1986, Arthur Ashkinand y los laboratorios de AT&T y Bell desarro-

llaron una técnica que se conoce como pinzas ópticas '*optical tweezers*', que es una técnica que permite manipular simples moléculas biológicas de tamaños nanométricos (Figura 2).

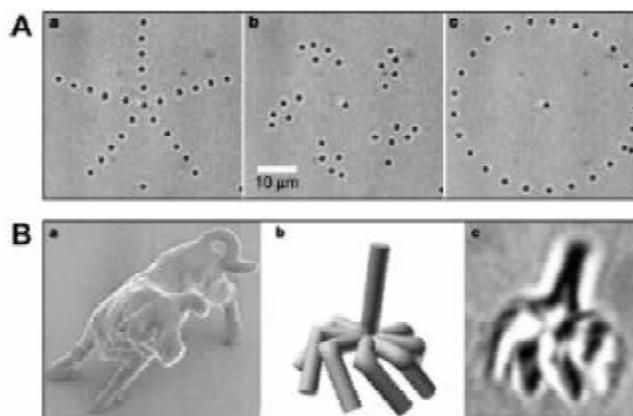


Figura 2. Manipulación molecular. (A) Esferas de poliestireno atrapadas y posicionadas voluntariamente por técnica de pinzas ópticas. (B) (a) Fina escultura a tamaño manométrico de tan solo 100 nm. (B) (b) Turbina creada y atrapada con pinzas ópticas. (B) (c) Giro de turbina suspendida en agua producto de acción de las pinzas ópticas³.

En el 2002 Morita y Sugawara de la Universidad de Osaka en Japón usan un microscopio de fuerza atómica para extraer un átomo único de sílice de una superficie y repositionarlo con excelente precisión en otra posición, estableciendo así una nueva forma de manipulación de materia a escala nanométrica. Podríamos seguir diciendo múltiples avances y nuevas técnicas cada vez más asombrosas, pero basándonos en el objetivo principal de este artículo nos centraremos en avances en medicina.

1.2 Estructuras y componentes esenciales en nanotecnología

1.2.1 Nanopartículas. Hace referencia a partículas con un diámetro entre 1 y 100 nm (Figura 3). Existen diferentes subtipos de estas partículas como las nanopartículas poliméricas que consisten en estructuras de polímeros biodegradables que pueden cargar medicamentos o partículas en su interior (Figura 4). Dependiendo del método de preparación las nanopartículas pueden ser nanoesferas o nanocápsulas. Las nanopartículas poliméricas representan un elemento efectivo para el transporte y entrega en blancos terapéuticos específicos de diferentes elementos como lo son medicamentos, frente a las vías clásicas

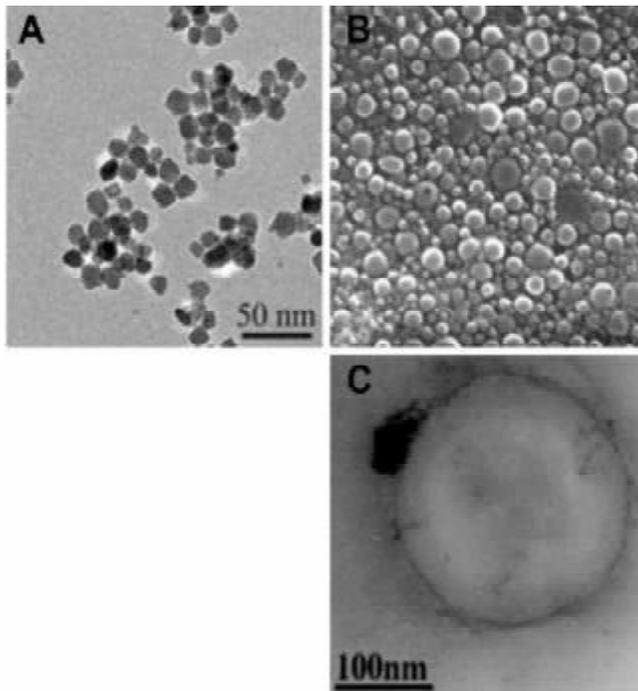


Figura 3. Imágenes de nanopartículas. (A) Nanopartículas de indio. (B) Microfotografía de múltiples nanopartículas cargadas con DNA. (C) Nanopartícula individual⁴.

de administración como lo son la vía oral e intravenosa, y básicamente esta ventaja está dada por dos elementos fundamentales:

1. Su pequeño tamaño permite una penetración directa en redes capilares.
2. Mayor acumulación del elemento en los sitios blancos debido a su recubrimiento polimérico.

Esta característica es importante ya que particularmente en el SNC el paso de distintos medicamentos se ve limitado por la barrera hematoencefálica; por ejemplo la administración de agentes quimioterapéuticos para lesiones malignas en el SNC, que necesitaban de mayores dosis sistémicas para alcanzar una dosis efectiva en el tumor, con el incremento de los efectos adversos.

1.2.2 Micelios poliméricos. Básicamente son estructuras nanométricas formadas por agregados de polímeros cuyo centro es hidrofóbico y se encuentra rodeado por un manto hidrofílico. El centro de esta estructura constituye el punto de unión de sustancias hidrofóbicas que normalmente serían insolubles en agua como medicamentos u otros elementos que

pueden ser cargados en su centro. Su carácter anfipático permite que por parte de la porción hidrofílica los medicamentos cargados en ellas recirculen y duren más, ya que minimizan la eliminación por el sistema reticuloendotelial, además las zonas tumorales al poseer un alto grado de vascularización, facilitan que estos elementos que poseen una propiedad innata de liposolubilidad traspasen mayor cantidad y más fácilmente en este blanco terapéutico.

Una ventaja adicional, valorada últimamente, es la adición de ligandos en la superficie del micelio, generando además especificidad hacia diferentes blancos. Una preparación reciente en medicamentos es la unión de medicamentos insolubles en agua como el tamoxifeno, localizándose en el centro hidrofóbico, y la colocación de ligandos como anticuerpos conjugados antitumor, lo que ha demostrado funcionar efectivamente en tumores de ratones con alta efectividad (Figura 5). Se está utilizando esta misma propuesta para otros agentes quimioterapéuticos como doxorubicina y cisplatino.

1.2.3 Liposomas. Son estructuras en escala nanométrica producidas por hidratación de fosfolípidos. Esta hidratación permite la creación de una cavidad en su interior en donde se localizan los medicamentos o elementos a transportar, que en

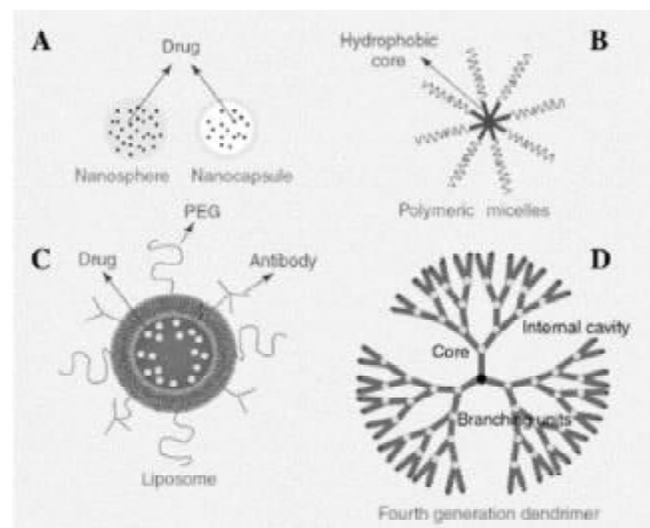


Figura 4. Dibujo esquemático de nanopartículas poliméricas diseñadas como sistema de administración de medicamentos. (A) Nanoesferas y nanocápsulas con carga de medicamentos en su interior. (B) Micelios. (C) Liposoma con medicamentos y anticuerpo de búsqueda en su superficie. (D) Dendrimeros⁵.

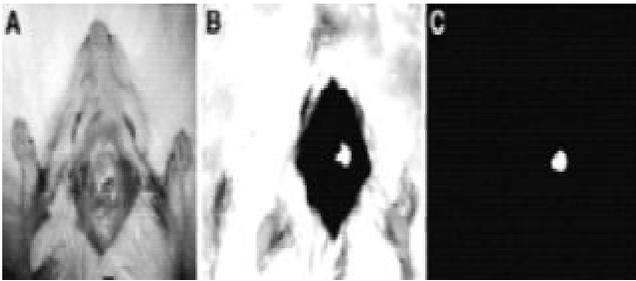


Figura 5. Imagen Multimodal (Fluorescencia magnética e infrarroja). Se usa una nanopartícula intraoperativa. El ratón tiene un Glioma que por ingeniería expresa un marcador específico. La nanopartícula se distribuye de manera exacta en la localización y presencia del tumor⁶.

comparación con otras nanopartículas permite cargar diversas moléculas, y en mayores cantidades. Este sistema ya tiene varios años en utilización; ejemplo de esto es el Doxil (liposoma cargado de doxorubicina) o ambisome, que es la anfotericina liposomal.

1.2.4 Dendrímeros. Estructura similar a los micelios pero a diferencia de estos, estas tienen una capacidad de carga mayor y sus unidades de transporte no se encuentran en su centro sino embebidas en cada una de las ramificaciones, lo cual multiplica exponencialmente su capacidad de carga. Dada esta característica no solo se ha explorado su campo de uso en oncología sino que además se potencia como elemento de transporte de medio de contraste y otros elementos.

1.2.5 Nanotubos. Con el descubrimiento en 1991 de este tipo de estructuras nanotecnológicas se multiplicó exponencialmente el campo de utilidades de este nuevo tipo de tecnología. Los nanotubos consisten en la unión de átomos de carbono dispuestos de forma regular y simétrica, que constituyen macromoléculas (Figura 6). La manipulación de estos átomos y su configuración permite que este elemento simple genere la creación de estructuras de mayor dureza y flexibilidad en comparación con los materiales conocidos actualmente. Es así como un nanotubo puede tener mayor dureza y resistencia que un diamante a pesar de tener la misma composición química.

Utilidades de los nanotubos

Nanopinzas. La unión de dos nanotubos que se someten a cambios de voltaje genera modificación estructural que según su disposición dan movimientos de apertura o cierre, dando opción de modificar partículas a nanoescala con estas pinzas (Figuras 7 y 8).

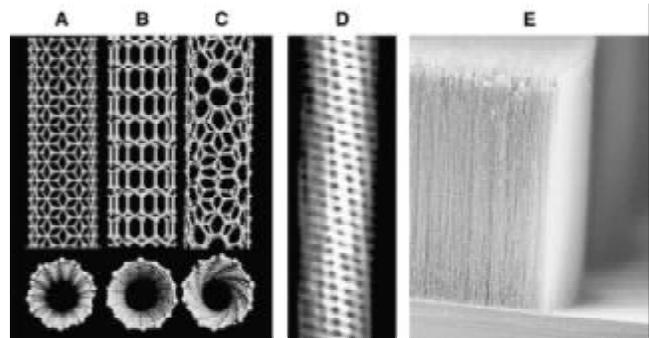


Figura 6. Imágenes de Nanotubos. Representan la construcción de bloques basados en carbón. (A) Nanotubo. (B) Disposición en Zigzag. (C) Enmallado. (D) Estructura Helicoidal de 1.3 nm vista por microscopía electrónica. (E) Imagen de un arreglo de nanotubos en forma de bosque creciente⁷, de Firstnano.com

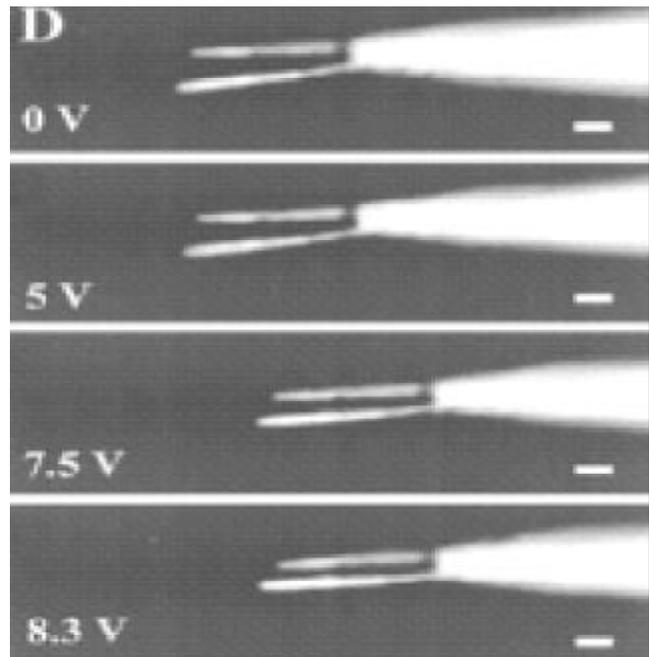


Figura 7. Imagen de una Nanopinza por microscopía electrónica. Nótese que en el extremo distal de la nanopinza hay dos nanotubos, estos al ser sometidos a cambios de voltaje abren o cierran dando el efecto pinza⁸.

Nanoestructuras. Dadas las características físicas generadas por los nanotubos, se desarrollan materiales como mallas y materiales quirúrgicos de alta durabilidad.

1.2.6 Quantum Dots. Son cristales fluorescentes a nanoescala compuestos por unos cientos de átomos. Los electrones contenidos en los Qdots cuando son excitados producen luz.

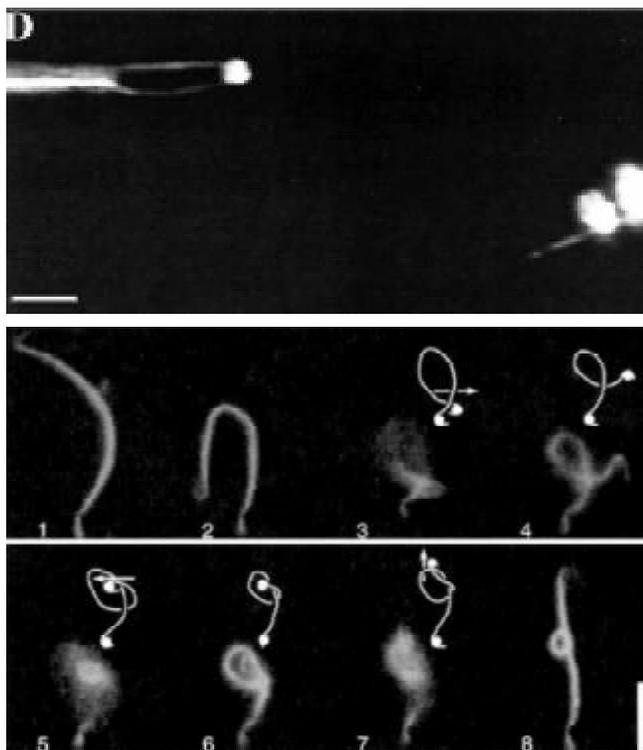


Figura 8. Imágenes de microscopía electrónica. Imagen (Superior) de nanopinza que manipula una nanopartícula de poliestireno. Imagen (Inferior) de realización de nudos con una nanopinza al manipular un filamento⁸.

Esta característica los hace especialmente útiles como un marcador biológico (Figura 9).

Una vez entendidos los conceptos fundamentales de la nanotecnología, y los diferentes elementos que la componen, es más fácil aproximarnos al sinnúmero de posibles utilidades que tiene en el campo de las neurociencias.

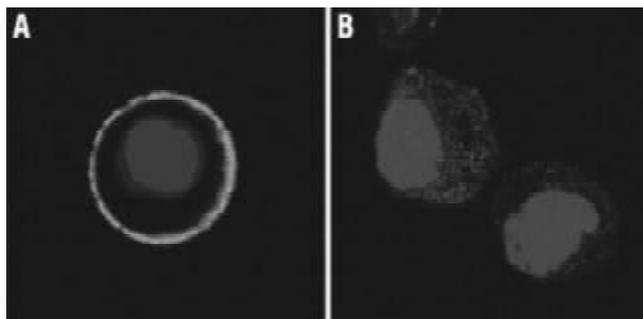


Figura 9. Marcación de Her 2 con Qdots en células cancerosas. (A) Verde Her 2 marcado con Qdots, contenido en el núcleo (azul). (B) Control con Qdots⁹.

2. Aplicaciones de la nanotecnología en la medicina

En junio del 2000, el Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) realizó el tercer encuentro de Bioingeniería, el cual se llamó "Nanociencia y Nanotecnología: Dando forma a la investigación biomédica"¹⁰. El objetivo fundamental del simposio era desarrollar un mejor entendimiento de la nanotecnología y de sus aplicaciones en biología y medicina. Para esto los investigadores se centraron en ocho áreas de la nanociencia y tecnología que fueran de gran importancia para la biomedicina:

1. La síntesis y uso de nanoestructuras.
2. Aplicaciones de nanotecnología a los tratamientos convencionales.
3. Nanoestructuras biomiméticas.
4. Nanoestructuras biológicas.
5. Relación electrónica/biológica.
6. Dispositivos para detección temprana de enfermedades.
7. Nanoherramientas para el estudio de moléculas únicas.
8. Nanotecnología e ingeniería de tejidos.

Desde entonces la investigación en este campo ha aumentado tanto que en el 2002 el NIH anunció un programa de cuatro años para la aplicación de nanociencia y nanotecnología en medicina, el cual actualmente cuenta con más de 30 grupos de investigación en nanociencia a escala mundial.

El NIH entra a definir Nanomedicina como la intervención médica altamente específica a escala molecular para diagnosticar y curar enfermedades o reparar tejidos dañados.

2.1 Progresos recientes en aplicaciones a la medicina

Día a día se van abriendo nuevos campos de aplicación para la nanotecnología en la medicina; es así como, por ejemplo, nanopartículas como los quantum dots han mejorado la investigación sobre interacciones moleculares¹¹ y sobre imágenes diagnósticas; vehículos a nanoescala para transporte de medicamentos, incluyendo dendrímeros, liposomas y nanoesferas tienen el potencial de llevar drogas antineoplásicas a los sitios de los tumores¹²⁻¹⁵.

En la tabla 1 se muestran diferentes nanopartículas con sus posibles aplicaciones en la medicina.

La ruta de administración para las nanopartículas ya no sólo es por vía intravenosa, ya se han logrado aplicar por vía subcutánea, inhalatoria, sublingual y oral.

VARIABLES como la polaridad, el pH, el tamaño, la hidrofobicidad, los ligandos, la fuerza tensil y la bioabsorción pueden ser modificadas basados en el tiempo y lugar del cuerpo en el que deseamos que la nanopartícula actúe.

La primera aparición de la nanotecnología fue en el campo de imágenes diagnósticas y en el del diagnóstico clínico. Por ejemplo, la FDA ya autorizó el uso de nanopartículas para mejorar la sensibilidad y especificidad para la RNM¹⁷. La incorporación de NEMS (sistemas nanoelectromecánicos) y sondas biomoleculares para pruebas diagnósticas permite menor cantidad de muestra para la toma de exámenes del paciente y son más efectivos para la detección de enfermedades¹⁸.

Entre otros nanodispositivos, las nanopinzas, por ejemplo, pueden ser usadas para manipular moléculas como el ADN y filamentos de actina¹⁹. Las nano-

agujas, por otra parte, pueden usarse para llevar moléculas dentro de células²⁰, y otras nanopinzas a mayor escala podrían usarse para toma de muestras transcutáneas o depósito de medicamentos en zonas específicas del cuerpo²¹.

Los láser de femtosegundos pueden disecar cromosomas humanos o hacer ablación de blancos intracelulares como organelos dañados, el citoesqueleto o un blanco específico del genoma.

De estos ejemplos se desprende que el campo de aplicación en medicina de la nanotecnología es muy variado y virtualmente infinito.

En la tabla 2 se muestran las aplicaciones actuales de nanodispositivos en el campo de la medicina. Desde manipulación intracelular, pasando por la aplicación de moléculas intracelulares e intranucleares sin dañar la célula, nano cirugía de célula única hasta monitoreo de procesos biológicos in vivo.

Barrera hematoencefálica

Uno de los mayores obstáculos que se han tenido para las terapias psiquiátricas y neurológicas ha sido la barrera hematoencefálica; sin embargo, la nanotecnología y sus aplicaciones podrían terminar con

Tabla 1. Ejemplos de nanopartículas

Nanopartícula	Descripción	Aplicación
Óxido de hierro	Superparamagnéticas y de monocristales.	Agentes de medios de contraste para tumores en SNC, inflamación, transporte de medicamentos.
Dendrimeros	Nanopartículas conjugadas con moléculas blanco.	Entrega de medicamentos a blancos.
Micelios	Partículas con centro hidrofóbico y superficie hidrofílica.	Entrega de medicamentos a blancos.
Liposomas	Vesículas compuestas por fosfolípidos.	Transporte de medicamentos y genes.
Nanoesferas	Matriz polimérica de tamaño nanométrico.	Transporte de medicamentos, quelación, agente de contraste.
Nanocápsulas	Envoltura nanométrica recubriendo centro vacío.	Transporte de medicamentos.
"Bucky balls"	Molécula de 60 carbonos organizada esféricamente.	Neuroprotección.
Quantum dots	Partículas capaces de contener una pequeña cantidad de electrones.	Ensayos biomoleculares. microscopía fluorescente.
Nanotubos	Partículas de carbón dispuestas en forma de tubo.	Biomateriales: mallas, nanopinzas, chips, etc.

Modificado de Referencia 16. Elder J: Neurosurgery In The Realm Of 10-9, Part 1: Stardust And Nanotechnology in neuroscience neurosurgery 2008; 62: 1-20.

Tabla 2. Ejemplos de aplicaciones actuales de nanodispositivos¹⁶.

Nanodispositivos	Descripción	Aplicación
Nanopinzas	Nanotubos de carbón configurado como pinzas.	Cirugía intracelular, manipulación molecular.
Nanoagujas	Aguja a nanoescala unida a un microscopio de fuerza atómica.	Inyección de moléculas intracelular o intranuclear sin daño celular.
Láser de femtosegundos	Láser de pulsos ultracortos.	Ablación selectiva o manipulación de blancos genéticos.
Nanobásculas	Básculas y resonadores de tamaño nano.	Traduce un evento biomecánico en una señal electromecánica.
Nanoensayos	Detección de genes y expresión de proteínas.	Biosensores para muestras pequeñas, diagnósticos.
Nanocables	Circuitos eléctricos semiconductores de carbón a	Microchips, microprocesadores, detección biomolecular.
Nanotubos	Conglomerados de átomos de carbono que forman tubos.	Microchips, microprocesadores, detección biomolecular.
Nanosondas, nanobiosensores	Sondas con sensores biológicos para moléculas.	Monitoreo de procesos biológicos in vivo.

este problema. Las nanopartículas, que son de los primeros inventos de la nanotecnología en entrar a la práctica clínica, pueden ser usadas como agentes para el transporte de medicamentos que previamente no cruzaban la barrera hematoencefálica. Al mismo tiempo se están desarrollando modelos de cultivo celular de barrera hematoencefálica que dan luces a los investigadores sobre cómo diseñar nuevos métodos para transportar agentes tanto diagnósticos como terapéuticos a lesiones intracraneales.

2.2 Detección biomolecular

Existen muchas ventajas para usar nanoestructuras como agentes para la detección biológica. Muchos ensayos realizados basándose en nanomateriales han mostrado una mayor sensibilidad y especificidad, así como selectividad y practicidad cuando se comparan con otros métodos de biodiagnóstico convencionales. Las características que hacen que los nanomateriales sean escogidos sobre otros, son principalmente su pequeño tamaño (entre 1 y 100 nm), sus propiedades químicas y físicas que son consecuencia de su tamaño, su composición, su forma, sus propiedades de unión a los blancos y su significativa estabilidad estructural.

Actualmente los protocolos para la síntesis y fabricación de nanomateriales se basan en técnicas cuidadosamente detalladas para garantizar su for-

ma, tamaño y composición, de manera que se pueda tener control absoluto sobre sus propiedades; de hecho, la habilidad de rastrear las características físicas de los nanomateriales es el fundamento para su función en la biodetección y diagnóstico médico.

Por ejemplo, secuencias de ADN que son únicas para cada organismo o patógeno proveen blancos para la identificación y el diagnóstico de varias enfermedades. Con la llegada de la secuenciación de ADN por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) ahora se pueden diagnosticar muchas enfermedades; sin embargo, estas técnicas tienen muchas desventajas como son su costo, complejidad, necesidad de tiempo para su realización y falta de disponibilidad en muchos sitios. También ahora existen métodos para el diagnóstico de enfermedades específicas y algunos tipos de cánceres, midiendo concentraciones de ciertas proteínas; sin embargo, los sistemas actuales solo identifican anomalías cuando los niveles de estas proteínas han excedido un umbral muy alto, y generalmente la enfermedad de base está significativamente avanzada. Por esta razón es que se necesitan métodos más sensibles para permitir la detección temprana de una enfermedad y asimismo iniciar un tratamiento temprano.

2.2.1 Detección de ADN usando nanopartículas. Se basa en un sistema altamente sensible basado en chips, que se ha denominado ensayo

escanométrico; está compuesto de un oligonucleótido modificado, una nanopartícula de oro como sonda y el ADN blanco; fue desarrollado por Mirkin et al²². De esta forma se demostró la detección del gen MTHFR de tan solo 20 microgramos de ADN humano, también se detectó el gen mecA del estafilococo meticilino-resistente (mecA es el gen que le confiere la resistencia a la meticilina). Por lo tanto esta habilidad de detectar ADN genómico tanto humano como de agentes infecciosos sin la necesidad de amplificación por PCR, le confiere una ventaja para la realización de diagnósticos en el campo clínico.

En la tabla 3 se demuestran diferentes nanopartículas que tienen la capacidad de detección de ADN y que servirían como potenciales métodos diagnósticos en el campo clínico.

2.2.2 Detección de proteínas usando nanopartículas. Las técnicas de detección de proteínas usando nanopartículas se basan típicamente en la capacidad de unión del complejo nanopartícula-anticuerpo a la proteína de interés.

En un ensayo diseñado para detectar el antígeno prostático específico (PSA), la proteína se detectó en concentraciones seis veces menores que las que se pueden detectar actualmente con las técnicas convencionales (ELISA)²³. Con este mismo método, proteínas que marcan enfermedades como cánceres de próstata, seno, enfermedad de Alzheimer y VIH podrían ser detectadas en niveles actualmente inalcanzables.

2.3 Nanotecnología en imágenes médicas

2.3.1 Los Quantum Dots (qdots). Son un diferente tipo de nanopartículas que son capaces de contener un pequeño número de electrones. Tienen una característica particular y es que emiten luz en una variedad de amplitudes de onda específicas (Figura 9) por la excitación de los electrones. El tamaño del qdot determina la amplitud de onda y por lo tanto el color de su luz emitida, por lo que es posible utilizar muchos quantum dots diferentes al mismo tiempo. Tienen una gran cantidad de potenciales aplicaciones, incluyendo la detección de biomoléculas específicas (Figura 10), pueden revelar nueva información sobre la anatomía y fisiología celular, entre otros.

2.3.2 Nanopartículas magnéticas. Se han usado para detectar ADN, proteína, enzimas y virus; sin embargo, se han vuelto muy importantes como medios de contraste en RNM. Las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (SPIOs por sus siglas en inglés) se magnetizan cuando se colocan en un campo magnético. Existen formas comerciales de estas como lo son Lumirem, Endorem y Combindex entre otras. Recientemente se han descubierto formas que exhiben linfotropismo, lo cual se ha comenzado a usar para detectar metástasis linfáticas clínicamente ocultas en pacientes con cáncer de próstata; sin embargo, por este mismo mecanismo lo podrían hacer para muchos otros tumores. Esto es importante porque detectarían metástasis que en el momento no son detectables con otros métodos como RNM con-

Tabla 3. Aplicaciones de la nanotecnología en el diagnóstico médico¹⁶.

Derivado nanotecnológico	Función	Características
Nanopartículas de oro	Detección de ADN.	Test rápido con lectura óptica simple.
Nanopartículas de sílice	Detección de ADN.	Análisis del ADN tipo "sandwich".
Ensayos escanométricos usando sondas de oro	Detección de ADN.	Aumenta 100 veces la sensibilidad sobre ensayos convencionales
Nanoenvolturas de oro	Detección de ADN y proteínas.	Anticuerpos conjugados a la superficie.
Nanotubos y nanocables	Detección de ADN y proteínas.	Se funcionalizan uniéndose a anticuerpos apropiados.
Nanobásculas	Detección de genes, ARN, proteínas, bacterias, virus.	Sensores de masa altamente sensitivos, pueden funcionar con moléculas biológicas.
Nanoarreglos	Detección de ADN y proteínas.	Potencial enorme de detección múltiple de moléculas.
Nanofluidos	Detección de ADN, clasificación celular, perfil genético.	Desarrollo de chips para detección molecular.

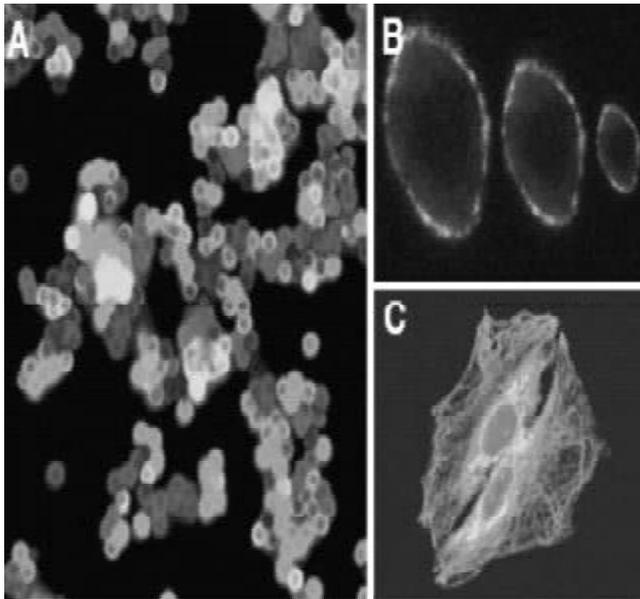


Figura 10. En esta imagen se muestran qdots emitiendo luz en diversas amplitudes de onda. A: Muestra receptores neuronales de glicina localizados por qdots conjugados con anticuerpos contra estos receptores, asociado a qdots marcados para mostrar microtúbulos. En B Qdots marcados para mostrar microtúbulos en una neurona¹⁶. En C se observan múltiples qdots marcando varias moléculas intracelulares simultáneamente¹¹.

trastado, TAC, o PET. Estudios clínicos en este respecto han mostrado que los SPIOs sólo se acumulan en ganglios que no tienen tumor; por lo tanto, áreas en ganglios linfáticos que estén reemplazadas por tumor metastásico no acumularán SPIOs por lo que estos ganglios se verán como ganglios que no captaron el contraste, con lo que según el estudio se aumenta la sensibilidad de la RNM de 4 a 100% y la especificidad hasta el 95.7% (Figuras 11 y 12)²⁴.

En el momento se están investigando estos marcadores de enfermedad metastásica en gran variedad de cánceres incluyendo de seno, renal, vejiga, uterino, rectal, pulmón, cerebro y cuello²⁶⁻²⁹.

Además de ser usados como biosensores y marcadores de cáncer, se están usando como agentes imagenológicos para detectar enfermedad aterosclerótica carotídea en pacientes sintomáticos³⁰, como marcadores de inflamación y angiogénesis³¹.

De interés particular para esta monografía es el uso de nanopartículas magnéticas para las imágenes y marcación de neoplasias intracraneales^{32,33}.

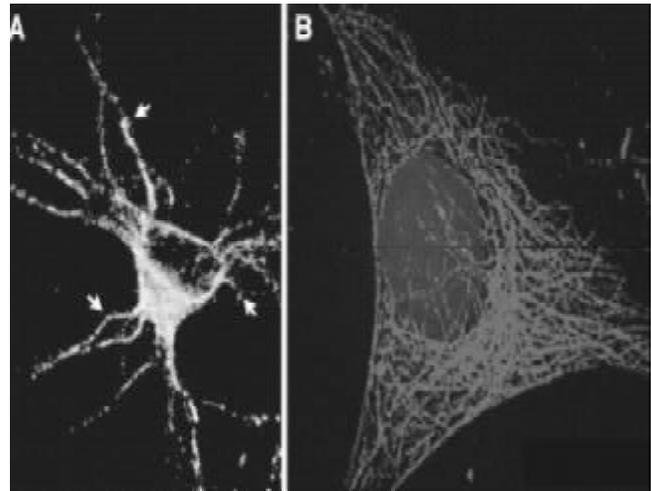


Figura 11. Esta imagen muestra el mecanismo de acción de las SPIOs linfotrópicas. Muestra cómo son inyectadas de forma intravenosa, su extravasación, el posterior transporte a los vasos linfáticos, y dentro de los ganglios linfáticos son internalizados por los macrófagos, para ser detectados por la RNM.²⁵.

Un estudio muy interesante investigó el uso de estas partículas como agentes imagenológicos de forma intraoperatoria y postoperatoria; en este estudio, células gliales malignas fueron estereotácticamente implantadas en los ganglios basales de ratones; dos semanas después, se inyectaban las nanopartículas magnéticas de forma IV y se tomaba una RNM en la que se demostraba un gran tumor intracraneal. Después de la craneotomía se intentaba una resección intencionalmente parcial del tumor y se tomaban RNM postoperatorias que revelaban tumor residual. Como comparación, después de la administración del gadolinio como contraste, había una gran captación de la que no se podía diferenciar cuál era por tumor y cuál derivada de la manipulación en cirugía.

Es posible, entonces, que el uso de este tipo de partículas sea útil como contraste intraoperatorio como una forma de detectar tumor residual, sin imágenes superpuestas, confusas o zonas de realce con contraste producidas quirúrgicamente que son problemáticas con el uso de medios de contraste paramagnéticos convencionales (Figura 13).

Otro estudio se realizó usando una nanopartícula multimodal que servía como medio de contraste para RNM y como sonda óptica intraoperatoria. En este estudio usaron una nanopartícula magnética unida a un marcador fluorescente (Cy5.5). En el modelo

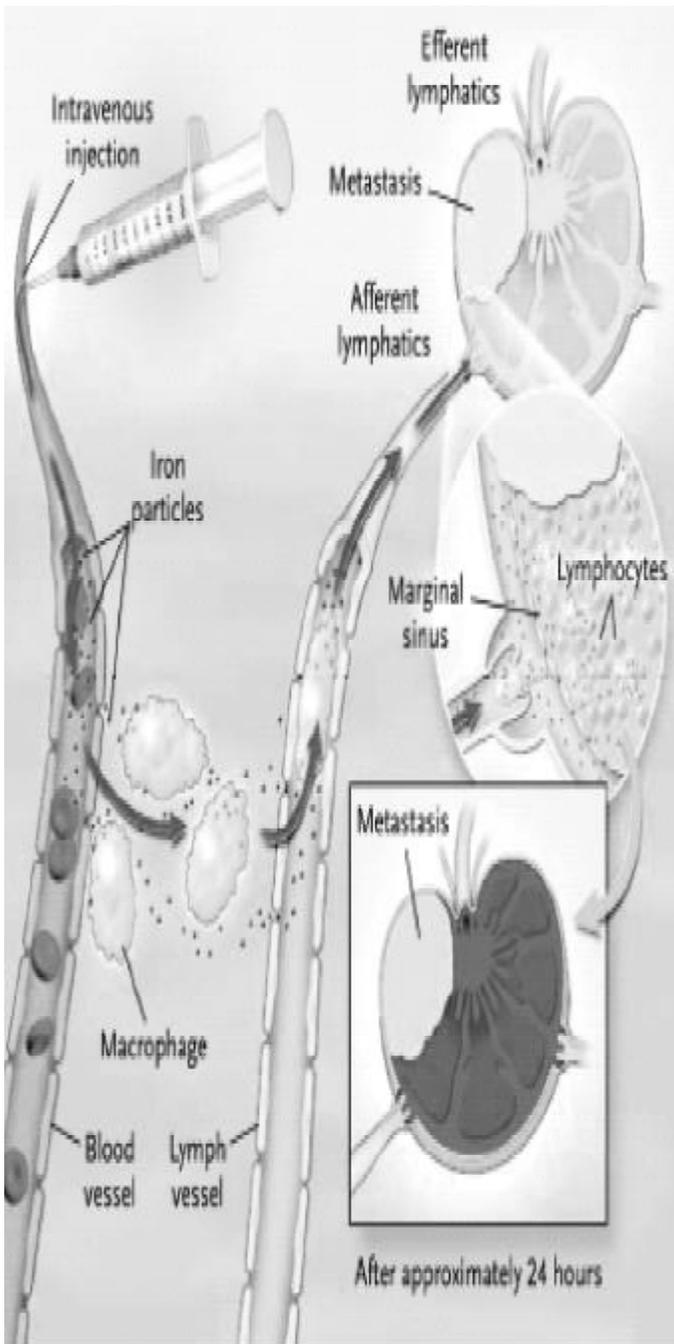


Figura 12. En esta imagen se muestran metástasis clínicamente ocultas mediante SPIOs. En el panel A se muestra la reconstrucción en tres dimensiones de la próstata, los vasos ilíacos y ganglios metastásicos (rojos) y normales (verdes). Hay un nódulo maligno (flecha delgada) junto a un nódulo normal (flecha gruesa). En el panel B se muestra RNM convencional evidenciando que la señal de los nódulos es idéntica y son del mismo tamaño. En el panel C, se muestran los SPIOs demostrando captación en los ganglios metastásicos. En el panel D se muestra una marcación con nanopartículas fusionada con una imagen de TAC mostrando la distribución espacial de metástasis en un paciente con Ca de próstata y en el panel E se muestran metástasis ganglionares solitarias (rojo) junto a ganglios normales (verde)²⁵.

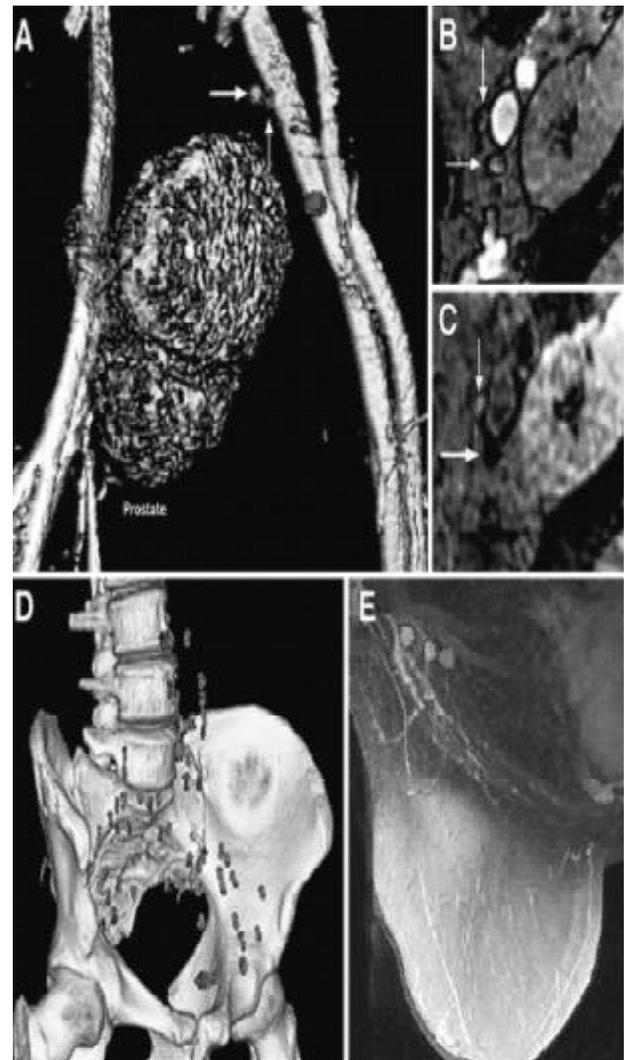


Figura 13. En esta imagen se muestran las nanopartículas como agentes imaginológicos intraoperatorios, en el panel A se muestra el realce 16 horas después de la administración de la nanopartículas en RNM secuencia T1; en el panel B se muestra el control después de la resección intencionalmente parcial con cambios postoperatorios, y en el panel C, se evidencia realce después de la administración de gadolinio que hubiera sido indistinguible para realzar el tumor residual³⁴.

experimental se alteraban genéticamente células de gliosarcoma de rata para que expresaran una proteína verde fluorescente (GFP) y eran inyectadas intracranalmente en las ratas. Después de un tiempo de crecimiento del tumor, las ratas eran inyectadas con las nanopartículas marcadas y se les tomaba RNM que demostraban claramente la presencia del tumor intracranial. Se les realizaba después craneotomía y se retiraba el tejido sobre el tumor, en ese momento se realizaban imágenes

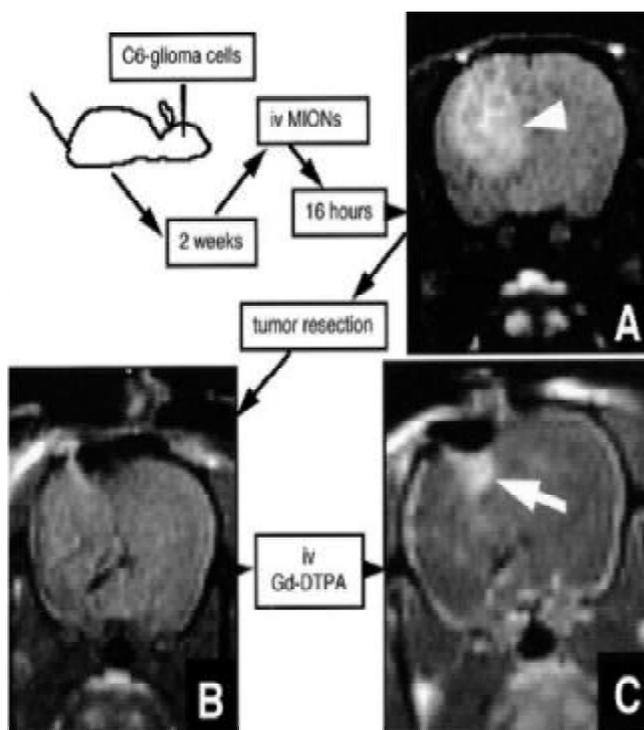


Figura 14. Imágenes de RNM de neoplasias intracraneales con USPIO (nanopartículas ultrapequeñas superparamagnéticas de óxido de hierro). En el panel A se demuestra una lesión pequeña temporal izquierda que realza con gadolinio en la secuencia T1 (resultado de patología: oligodendroglioma), en B después de la administración de USPIO se evidencia la lesión temporal izquierda de mayor tamaño y adicionalmente se evidencian dos lesiones pequeñas bilaterales que no se captaban con el gadolinio. En C, es una RNM con gadolinio donde se demuestra que no hay realce en la zona temporal posterior izquierda (marcada con un círculo), en D se administraron USPIO y se demostró otra lesión en la región temporal posterior izquierda que no captó el contraste con gadolinio. En E se muestran imágenes intraoperatorias que demuestran lesiones que realzan con nanopartículas en el lóbulo temporal izquierdo, y en F se muestra una RNM con gadolinio cinco meses después como seguimiento, demostrando un nuevo tumor que realza que no se había visto en las RNM preoperatorias (A y C). Se resalta que tres de las nuevas lesiones que realzaron con gadolinio se desarrollaron en áreas donde las nanopartículas ya habían mostrado lesiones en los RNM iniciales³⁵.

especiales en donde se visualizaba perfectamente delimitado el tumor según la fluorescencia.

Este estudio demostraba la posibilidad de utilizar nanopartículas multimodales como un método intraoperatorio para localizar el tumor en tiempo real.

Por último, otra nanopartícula ultrapequeña fue evaluada en las imágenes de pacientes con tumores malignos de forma pre y postoperatoria. Todos los pacientes tenían tumores que realzaban en las RNM iniciales; sin embargo, en muchos de estos pacientes

había áreas del tumor que no realzaban con gadolinio pero sí con la nanopartícula. De hecho, las nanopartículas mostraron regiones extendidas de los tumores o nuevas lesiones juntas que no se detectaron en las RNM.

En las imágenes de seguimiento obtenidas cinco meses después, el realce con gadolinio se obtuvo en las zonas previamente detectadas por las nanopartículas; este estudio una vez más confirmó que las nanopartículas pueden ser usadas para identificar tumor residual de forma postoperatoria sin la necesidad de readministrar otro medio de contraste. El mecanismo por el cual las nanopartículas muestran una señal prolongada en la RNM parece ser por una vida media de aproximadamente unas 24 a 30 horas para salir de la barrera hematoencefálica, seguida de una internalización por parte de las células reactivas (en este caso astrocitos y microglia).

2.3.3 Reparación de axón único. Otro nuevo campo de acción para la nanotecnología en neurocirugía se da en los intentos para reparar nervios únicos o axones únicos (Figura 15). Para esto, sin embargo, la tecnología hasta el momento utilizada ha sido en microescala, ya que la nanoescala es muy pequeña para la reparación a este nivel. Por el momento se sabe que cuando existe una lesión de axones del sistema nervioso periférico que se mantienen contenidos en sus vainas endoneurales se pueden regenerar en un proceso lento, para volver a unirse y mantener funcionalidad; sin embargo, en situaciones reales en la práctica, el daño del tejido va mucho más allá, lo que no permite una regeneración funcional exitosa. Otro problema que pasa es que las neuronas se pueden morir al dejar de recibir estímulos retrógrados y el tejido denervado se puede volver atrófico. Sin embargo, también se sabe que en el sistema nervioso central no existe una buena regeneración axonal en parte debido a proteínas inhibitorias asociadas con la mielina y por otra parte a proteoglicanos en el sitio de la lesión.

Para este fin se ha diseñado una teoría en la que resultaría posible reparar axones únicos por medio de un axón donante, al unirlo a los extremos del axón lesionado o si la lesión lo permite, sin necesidad de donante, aproximando los extremos del axón y fusionando los segmentos para reparar el axón dañado.

Para este propósito un grupo de investigadores de la universidad de California crearon micro herra-

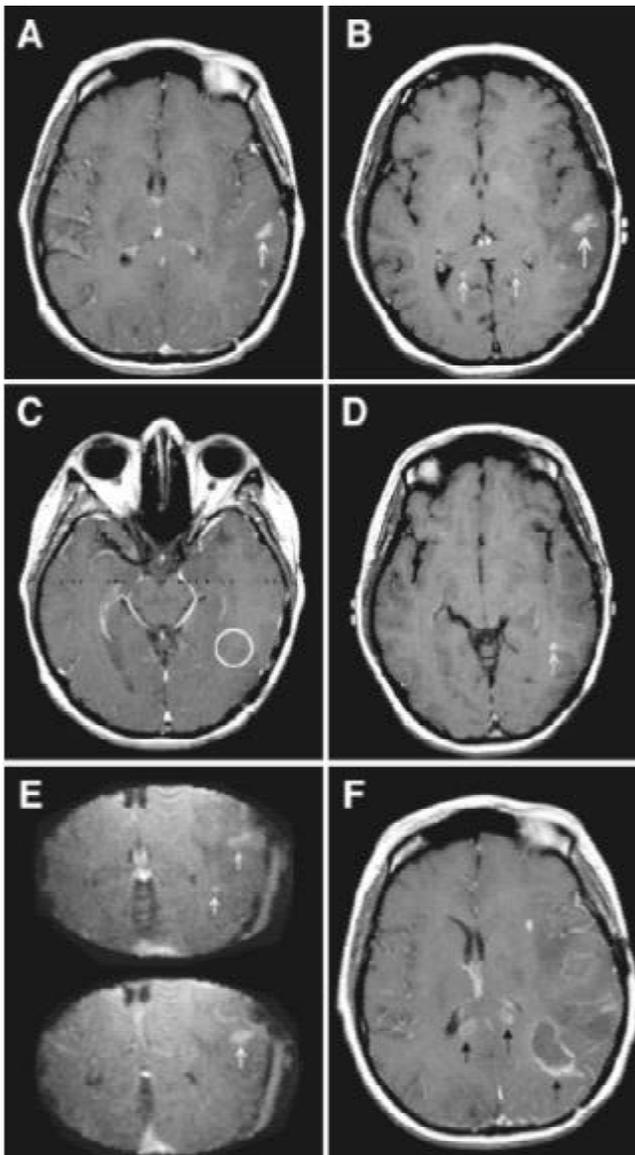


Figura 15. En esta figura se demuestran los dos tipos esquemáticos para reparación axonal. En el panel A se demuestra la lesión axonal, se procede a retirar el segmento axonal lesionado, en el 2, un segmento de axón de un donante se pone en el sitio de la lesión y en 3 se fusionan para reestablecer la función. En el panel B, se muestra un axón en donde se permite movilizar los extremos para realizar una fusión sin necesidad de axón donante³⁶.

mientas capaces de cortar axones únicos de manera muy precisa (Figura 16).

Para continuar con el experimento, los investigadores manipulan los axones usando dielectroforesis, que consiste en el movimiento de objetos pequeños polarizables por medio de microelectrodos. Este proceso se utiliza para poder alinear los axones para la posterior fusión (Figura 17).

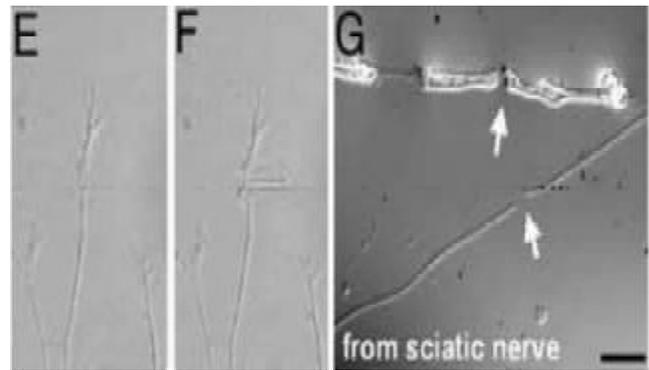


Figura 16. En esta imagen Panel E, se evidencia un axón antes de ser cortado, en F el mismo axón después de ser cortado, y en G son ejemplos de axones de nervios mielinizados y no mielinizados de ratón que han sido cortados³⁶.

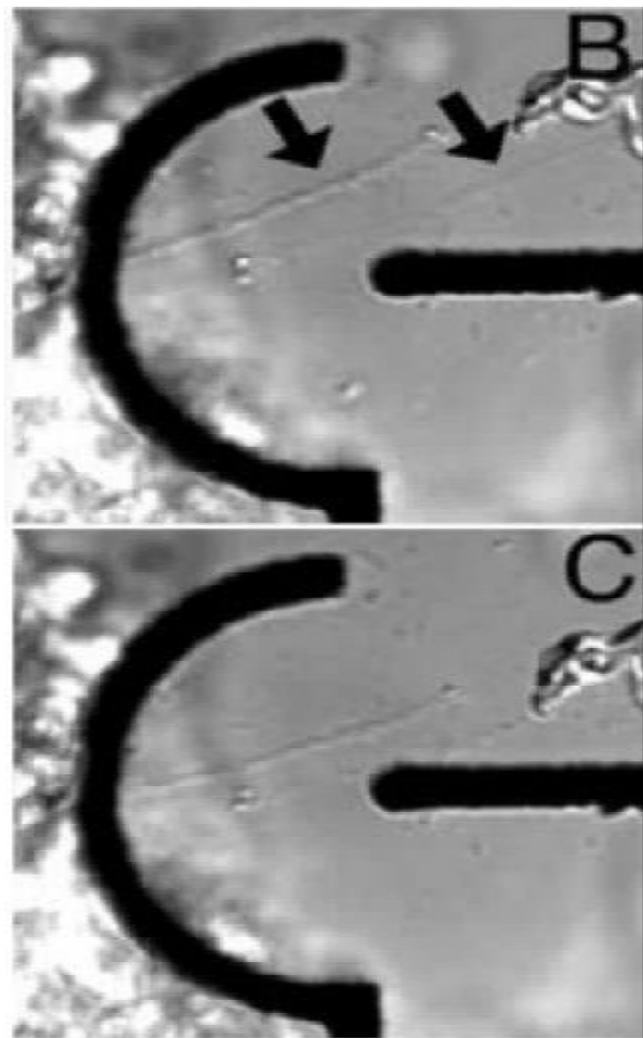


Figura 17. En esta figura panel B se muestran los microelectrodos en negro, uno en forma de C y otro horizontal, antes de activar la corriente, y en panel C, después de activar la corriente se observa el movimiento del axón acercándose al microelectrodo horizontal³⁶.

Después viene el siguiente paso que es la fusión axonal y se realiza por electrofusión (Figura 18).

De esta forma se dan luces sobre una nueva forma de reparación axonal a microescala, en la que todavía existen muchas dudas. Sin embargo, se han propuesto algunas directrices en las que podrían basarse para utilizar estos métodos en práctica clínica, como por ejemplo que el tiempo que debe pasar entre la lesión del sistema nervioso periférico y su reparación debe ser entre 24 y 48 horas; también se plantea que los nervios donantes pueden ser autólogos por ejemplo del nervio sural y que los axones deberían ser expuestos utilizando enzimas para remover la mielina. Una pregunta que se ha planteado es cuántos axones necesitan repararse, y para ello los investigadores responden proponiendo la teoría de la plasticidad por la cual sugieren que no es necesario reparar todos los axones, y que por medio de la plasticidad los axones reparados se encargarían de las funciones de los que no se repararon.

Hay muchas otras preguntas que podrían responderse de manera favorable sobre este procedimiento y son, por ejemplo, la posibilidad de utilizarse en lesiones axonales del sistema nervioso central, sobre la remielinización de estos axones, de cuál axón escoger para reparar, etc.; sin embargo, hasta el momento no se pueden responder y todavía falta mayor investigación en este campo para poder aplicar estos conocimientos y avances en la práctica clínica.

2.3.4 Avances en reparación del SNC y neuroprotección. El daño focal en el SNC puede ser secundario a múltiples causas incluyendo trauma, ACV, neoplasias, entre otras. La propagación del daño en el SNC puede ocurrir como resultado de lesión por radicales libres; para este tipo de daño, se ha comprobado que las "buckyballs" hidroxiladas han demostrado ser útiles como agentes neuroprotectores, revelando capacidades antioxidantes y de neutralización de radicales libres; de esta forma disminuyen la excitotoxicidad y la apoptosis neuronal³⁷ (Figura 19).

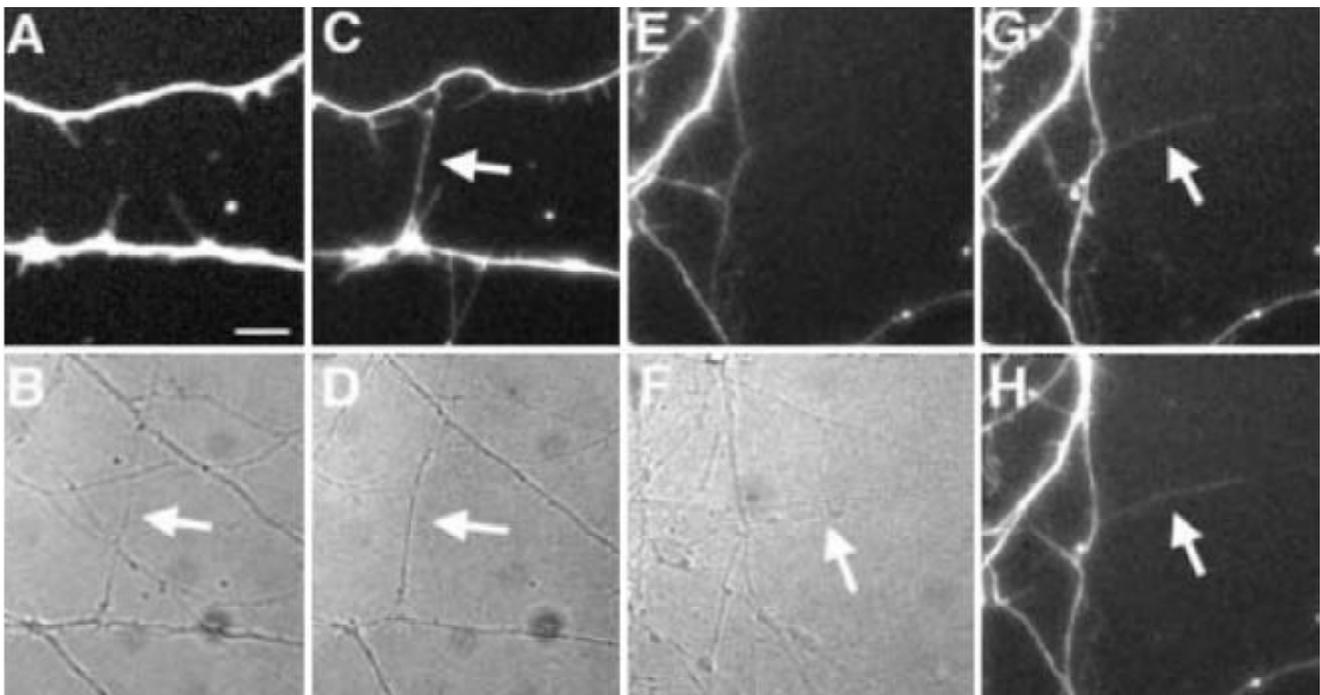


Figura 18. La figura muestra la electrofusión de los axones. Se demuestra por el esparcimiento entre los axones de una proteína verde fluorescente (GFP por sus siglas en inglés) Para esto los investigadores tomaron axones de un cultivo de retina. En el cuadro A se muestran dos axones separados que exhiben la GFP, en el cuadro B son los mismos axones en un campo más claro, la flecha resalta un axón que va a comunicar estos dos axones; en el cuadro C se evidencia la aparición de la GFP en el axón anterior después de 20 minutos de la electrofusión; el cuadro D muestra el mismo axón que en C; en el cuadro E se demuestran los axones marcados con GFP, en F se demuestra una imagen más clara del mismo campo y la flecha señala axones no marcados; en G se ve que después de un minuto de electrofusión, aparece GFP en un axón no marcado antes, y en el cuadro H se demuestra ese axón 15 minutos después de la fusión exhibiendo la proteína GFP³⁶.

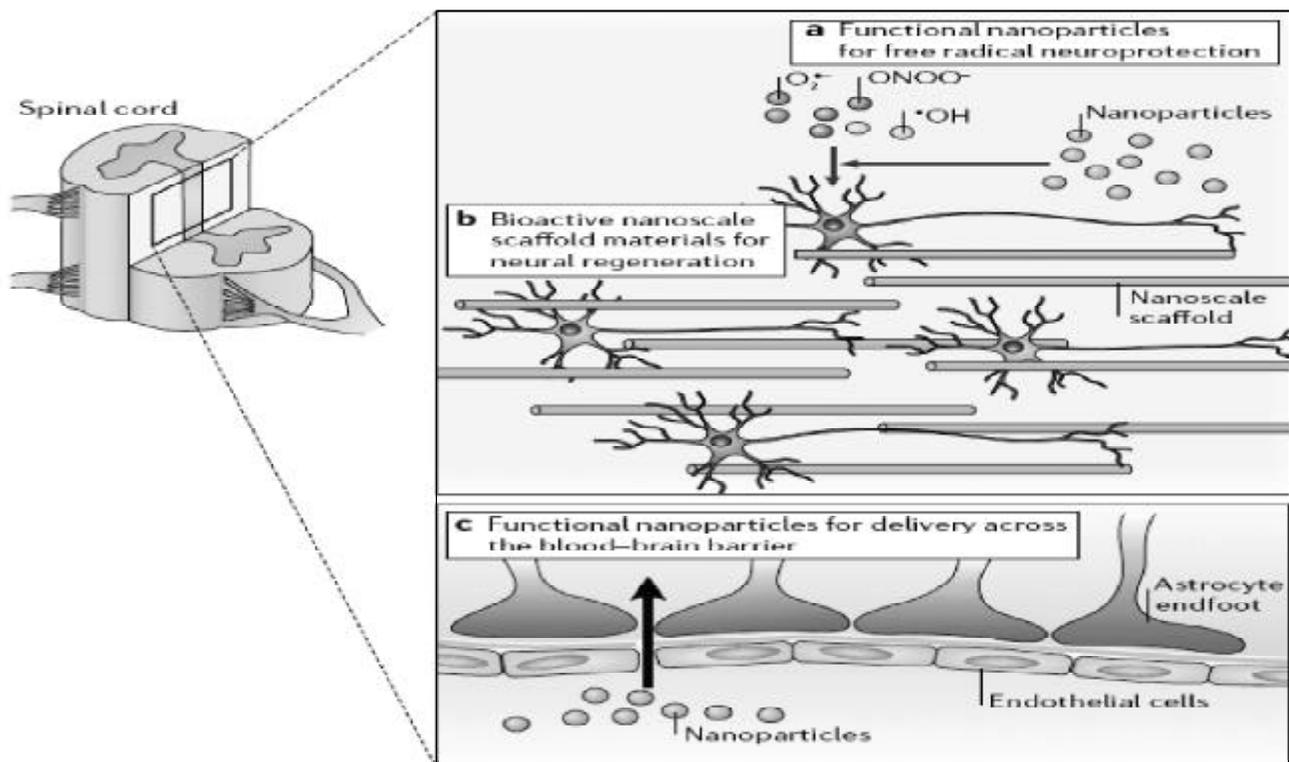


Figura 19. La nanotecnología puede ser usada como elemento para revertir los procesos naturales de la enfermedad. (a) Nanopartículas que proveen neuroprotección limitando los efectos de los radicales libres producidos después de un trauma. (b) Desarrollo y uso de andamios nanodiseñados que proveen sostén físico y bioactivo a la matriz extracelular, dando un medio adecuado para la regeneración (c) Nanopartículas diseñadas para transporte de estos elementos de manera fácil a través de la barrera hematoencefálica³⁷.

Péptidos autoensamblables han demostrado promover el crecimiento de tejido neural en ratas. En este estudio, se utilizaron cinco secuencias de aminoácidos para formar las moléculas, que después se unieron para formar microfibras. El ensamblaje *in vitro* de las nanofibras en una suspensión de células neurales progenitoras resultó en la organización de estas células en forma de capa dentro de la microfibra. Estas células al final se diferenciaron en neuronas cinco veces más que el grupo control. De este estudio se vislumbran potenciales aplicaciones en el tratamiento de entidades como la lesión medular, ACV o la enfermedad de Parkinson. En el futuro se espera poder tratar las enfermedades desmielinizantes por medio de trasplante de células de Shwan o de precursores de oligodendrocitos. La nanotecnología contribuiría para el desarrollo del trasplante celular.

2.3.5 Avances en monitoreo neural. También se han desarrollado microelectrodos que se pueden implantar temporalmente durante cirugía para mapear las zonas elocuentes del paciente, o pueden

dejarse para mapear actividad en convulsiones. También se podrían utilizar estos microelectrodos como estimuladores en el tratamiento de epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades psiquiátricas y ACV.

Actualmente los electrodos implantados en pacientes para estimulación profunda se conectan por medio de cables transdérmicos a un dispositivo externo para el monitoreo de la actividad del electrodo (ver Figura 20). Avances en las aplicaciones de la nanotecnología y de la telemonitoría tendrían el potencial para disminuir el tamaño de estos dispositivos y además permitir la revisión inalámbrica de los pacientes que necesitan el monitoreo³⁸. También se han demostrado grandes avances en las baterías de estos estimuladores, cada vez reduciendo más el tamaño y haciéndolas recargables.

2.3.6 Aplicaciones a la cirugía craneal. La incorporación de la nanotecnología en el arsenal terapéutico del neurocirujano en el futuro cercano es

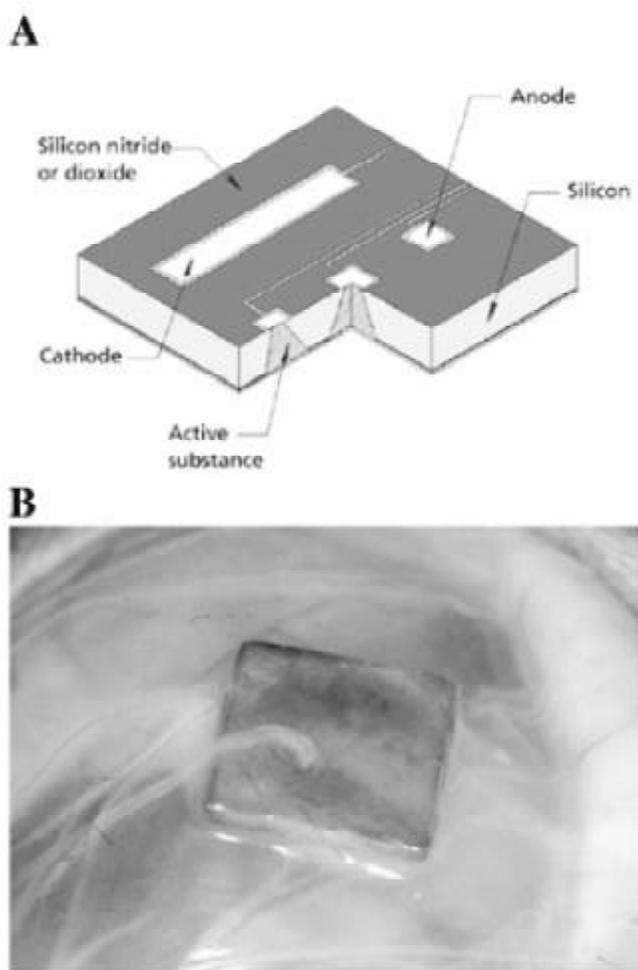


Figura 20. (A) Microchip implantable de liberación controlada. Ilustración esquemática de un microchip para el control de liberación de medicamentos que presenta un reservorio simple. Implante de microchip con tecnología nano seis meses después de implantado en cerebros de ratas, nótese la cápsula fibrosa cubriendo el implante³⁹.

una realidad. Avances tecnológicos que aumentan la precisión y disminuyen la morbilidad de los procedimientos neuroquirúrgicos craneales son un lugar común en el actual estado del arte en la sala de cirugía. Métodos como la neuronavegación y el microscopio quirúrgico son unos ejemplos de estos avances que utilizan nanotecnología.

La industria cada vez tiende a reducir el tamaño de los componentes eléctricos de los circuitos, de esta manera aumentan la densidad de microchips que se usan para el procesamiento de datos. Los avances resultantes de esta tecnología aumentarían la disponibilidad, por ejemplo, de información del paciente, y permitirían acceso instantáneo de forma intra-

operatoria a imágenes del paciente o a la historia clínica. También, gran variedad de instrumentos utilizados en neurocirugía tales como endoscopios, shunts, microelectrodos, entre otros, se beneficiarían de circuitos a nanoescala.

Otro avance importante en neurocirugía sería el desarrollo de imágenes en tiempo real en tres dimensiones, como hologramas que le ofrezcan la capacidad al neurocirujano de obtener una visualización real de la anatomía del paciente.

2.3.7 Avances en el campo operatorio. Actualmente, la irrigación con solución salina es el procedimiento más usado para limpiar sangre y tejido desbridado del campo durante la cirugía cerebral y espinal. Esta técnica consume tiempo y además es necesario repetirla varias veces durante la cirugía. En un trabajo reciente en ratones, un péptido capaz de autoensamblarse mediante nanofibras fue usado para crear un gel transparente como barrera biológica, cubriendo el campo operatorio durante cirugías cerebrales. Este péptido se aplica como un líquido y se convierte en un gel transparente que previene el movimiento de la sangre y el tejido desbridado dentro del campo quirúrgico³⁹.

La hemostasia generalmente se realiza utilizando electrocauterios, presión directa y materiales procoagulantes; sin embargo, se reportó un nuevo método para hemostasia usando un péptido autoensamblable capaz de causar hemostasia en un ambiente húmedo iónico en menos de 15 segundos; esta investigación también podría tener una gran aplicación en la práctica neuroquirúrgica.

En la tabla 4 mostramos nuevas investigaciones que se están desarrollando actualmente en el campo de las neurociencias, aplicando la nanotecnología.

Conclusión

Con la emergencia de nuevas tecnologías, y el afán del ser humano para hacer los procesos más específicos y útiles, surgió este nuevo concepto que, como hemos presentado, modificará tarde o temprano el accionar de la terapéutica actual; no es hora de permanecer quiescente frente a las infinitas posibilidades que nos proporciona la nanotecnología, sino de incluir este nuevo concepto como opción terapéutica en el corto y mediano plazo. El uso de nanopartículas,

Tabla 4. Investigaciones actuales en neurociencias utilizando nanopartículas.

Investigación	Sujeto de estudio	Resultados
Neoplasias intraaxiales del SNC.	Humanos y ratas.	Mejoran, aumentan el tiempo de realce por captación de astrocitos reactivos.
RNM intraoperatoria de tumores cerebrales.	Humanos.	Con una sola dosis de medio de contraste preoperatorio se logra obtener realce durante la cirugía, disminuye artefactos del contraste, la lesión quirúrgicamente inducida a la barrera hematoencefálica no es un problema, como en el realce con gadolinio.
Lesiones inflamatorias del SNC (Esclerosis múltiple, encefalomiелitis aguda diseminada, linfoma, lesiones vasculares).	Humanos.	Aumentan el contraste, exhiben diferentes características de contraste según la lesión.
terapias tumorales.	Ratas.	Aumentan la sobrevida.
Búsqueda de caminos de drenaje del SNC.	Ratas.	Revelan patrones temporales y topográficos del drenaje de LCR.
Imágenes fluorescentes y luminiscentes para tumores de forma intraoperatoria.	Humanos in vitro, ratas	Distinguen tumor del tejido cerebral normal alrededor.
Migración de células madre.	Ratas.	Permiten monitoreo no invasivo para la migración de células madre y su correlación con la clínica.

Modificada de referencia 16.

nanomateriales y nanodispositivos ha permitido tener nuevas y mejores alternativas diagnósticas y terapéuticas en distintas áreas. La revolución nano y el surgimiento de esta nueva era ya inició y es responsabilidad del profesional estar atento y dispuesto a incorporarse en ésta.

Referencias

1. Leary SP, Liu CY, Apuzzo ML. Toward the emergence of nanoneurosurgery: Part I—nanomedicine: Diagnostics and imaging at the nanoscale level. *Neurosurgery* 2005; 57: 606-634.
2. Whitesides GM. The "right" size in nanobiotechnology. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 1161-1165.
3. Curtis JE, Koss BA, Grier DG. Dynamic holographic optical tweezers. *OptCommun* 2002; 207: 169-175.
4. Cohen H, Levy RJ, Gao J, Fishbein I, Kousaev V, Sosnowski S, Slomkowski S, Golomb G. Sustained delivery and expression of DNA encapsulated in polymeric nanoparticles. *Gene Ther* 2000; 7: 1896-1905.
5. Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Disc Today* 2003; 8: 1112-1120.
6. Kircher MF, Mahmood U, King RS, Weissleder R, Josephson L. A multimodal nanoparticle for preoperative magnetic resonance imaging and intraoperative optical brain tumor delineation. *Cancer Res* 2003; 63: 8122-8125.
7. Baughman RH, Zakhidov AA, de Heer WA. Carbon nanotubes—the route toward applications. *Science* 2002; 297: 787-792.
8. Kim P, Lieber CM. Nanotube nanotweezers. *Science* 1999; 286: 2148-2150. 1999.
9. Wu X, Liu H, Liu J, Haley KN, Treadway JA, Larson JP, Ge N, Peale F, Bruchez MP. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2002; 21: 41-46.
10. BECON. Nanoscience and Nanotechnology: Shaping Biomedical Research. Presented at the National Institutes of Health Bioengineering Consortium, Bethesda, Maryland, June 25–26, 2000.
11. Klarreich E. Biologists join the dots. *Nature* 2001; 413: 450-452.
12. Alyautdin RN, J. Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles. *Pharm Res* 1997; 14: 325-328.
13. Alyautdin RN: Significant entry of tubocurarine into the brain of rats by adsorption to polysorbate 80-oated polybutylcyanoacrylate nanoparticles: An in situ brain perfusion study. *J Microencapsul* 1998; 15: 67-74.
14. Sampathkumar SG, Yarema KJ. Targeting cancer cells with dendrimers. *Chem Biol* 2005; 12: 5-6.
15. Silva GA. Nanotechnology approaches for drug and small molecule delivery across the blood brain barrier. *Surg Neurol* 2007; 67: 113-116.

16. Elder J. Neurosurgery In The Realm Of 10-9, Part 1: stardust And Nanotechnology in neuroscience neurosurgery 2008; 62: 1-20.
17. Frank JA, Miller BR. Clinically applicable labeling of mammalian and stem cells by combining superparamagnetic iron oxides and transfection agents. *Radiology* 2003; 228: 480-487.
18. Lin C, Liu Y, Yan H. Self-assembled combinatorial encoding nanoarrays for multiplexed biosensing. *Nano Lett* 2007; 7: 507-512.
19. Hashiguchi G, Goda T, Hosogi M, Hirano K, Kaji N, Baba Y, Kakushima K, Fujita H. DNA manipulation and retrieval from an aqueous solution with micromachined nanotweezers. *Anal Chem* 2003; 75: 4347-4350.
20. Obataya I, Nakamura C, Han S, Nakamura N, Miyake J. Nanoscale operation of a living cell using an atomic force microscope with a nanoneedle. *Nano Lett* 2005; 5: 27-30.
21. Silva GA. Nanotechnology approaches for drug and small molecule delivery across the blood brain barrier. *Surg Neurol* 2007; 67: 113-116.
22. Mirkin CA, Letsinger RL, Mucic RC, Storhoff JJ. A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials. *Nature* 1996; 382: 607-609.
23. Nam JM, Thaxton CS, Mirkin CA. Nanoparticle-based bio-bar codes for the ultrasensitive detection of proteins. *Science* 2003; 301: 1884-1886.
24. Han M, Gao X, Su JZ, Nie S. Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules. *Nat Biotechnol* 2001; 19: 631-635.
25. Harisinghani MG. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 348:2491-2499, 2003; Sensitive, Noninvasive Detection of Lymph Node Metastases. *PLoS Med* 1:e66, 2004; MR Lymphangiography for detection of minimal nodal disease in patients with renal cancer. *Supplement to Radiology* 225:441, 2002.
26. Anzai Y, Piccoli CW, Outwater EK, Stanford W, Bluemke DA, Nurenberg P. Evaluation of Neck and Body Metastases to Nodes with Ferumoxtran 10-enhanced MR Imaging: Phase III Safety and Efficacy Study. *Radiology* 2003; 228: 777-788.
27. Harisinghani MG, Weissleder. MR Lymphangiography for detection of minimal nodal disease in patients with renal cancer. *Supplement to Radiology* 2002; 225: 441.
28. Jonkmanns D, Saleh A, Rees M. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide MRI of head and neck cancer: Enhancement of the primary tumor and influence on T-staging. *Supplement to Radiology* 2002; 25: 281.
29. Koh D, Temple L, Raja A. MR imaging of pelvic lymph nodes in rectal cancer using USPIO: Preliminary operations. *Supplement to Radiology* 2002; 225: 47.
30. Jaffer FA, Weissleder R. Seeing within: Molecular imaging of the cardiovascular system. *Circ Res* 2004; 94: 433-445.
31. Winter PM, Morawski AM. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with $\alpha_v\beta_3$ -integrin-targeted nanoparticles. *Circulation* 2003; 108: 2270-2274.
32. Enochs WS, Harsh G, Hochberg F, Weissleder R. Improved delineation of human brain tumors on MR images using a long-circulating, superparamagnetic iron oxide agent. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 228-232.
33. Fleige G, Nolte C, Synowitz M, Seeberger F, Kettenmann H, Zimmer C. Magnetic labeling of activated microglia in experimental gliomas. *Neoplasia* 2001; 3: 489-499.
34. Tomada de Knauth M, Egelhof T, Roth SU, Wirtz CR, Sartor K. Monocrystalline iron oxide nanoparticles: Possible solution to the problem of surgically induced intracranial contrast enhancement in intraoperative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 99-102.
35. Neuwelt EA, Varallyay P, Bago AG, Muldoon LL, Nesbit G, Nixon RR. Imaging of iron oxide nanoparticles by MR and light microscopy in patients with malignant brain tumors. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 456-471.
36. David W. Sretavan, M.D., Ph.D. Microscale Surgery on Single Axons, *Neurosurgery*. 2005; 57(4): 635-646.
37. Silva GA. Nanotechnology approaches for the regeneration and neuroprotection of the central nervous system. *Surg Neurol* 2005; 63: 301-306.
38. Meystre S. The current state of telemonitoring: A comment on the literature. *Telemed J E Health* 2005; 11: 63-69.
39. Ellis-Behnke RG, Tay DK, Liang YX, Zhang S, Schneider GE, So KF. Crystal clear surgery with self-assembling molecules that act as a bio barrier in the brain and intestine. *Nanomedicine* 2005; 1: 269-270.
40. LaVan DA, McGuire T, Langer R. Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 1184-1191.